

**UTILIDADE DA APLICAÇÃO DE *CHALLENGES* NORMÓXICOS
PARA AVALIAR, ATRAVÉS DA MONITORIZAÇÃO DA
OXIGENAÇÃO REGIONAL POR NIRS, A PERFUSÃO TECIDULAR
EM CIRURGIAS COM ELEVADA PROBABILIDADE DE
NECESSIDADE TRANSFUSIONAL**

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA

JOANA MANUEL SILVA FERNANDES LOPES TAVARES

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO APRESENTADO AO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR DA UNIVERSIDADE DO
PORTO EM

MEDICINA

**UTILIDADE DA APLICAÇÃO DE CHALLENGES NORMÓXICOS
PARA AVALIAR, ATRAVÉS DA MONITORIZAÇÃO DA
OXIGENAÇÃO REGIONAL POR NIRS, A PERFUSÃO TECIDULAR
EM CIRURGIAS COM ELEVADA PROBABILIDADE DE
NECESSIDADE TRANSFUSIONAL**

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA

AUTOR: JOANA MANUEL SILVA FERNANDES LOPES TAVARES

ORIENTADOR: DR. PEDRO DE PINHO E COSTA AMORIM

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto/ Centro Hospitalar do Porto.

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nr. 228, 4050-313 Porto

- Porto, 12 de Junho de 2015 -

Resumo

Introdução: A monitorização não-invasiva da oxigenação cerebral por *Near Infra-Red Spectroscopy* (NIRS) é usada para detetar isquemia cerebral. Contudo, a sua utilidade na monitorização de perdas sanguíneas ainda não foi comprovada. Propôs-se um novo conceito com a realização de *challenges* normóxicos (redução da fração de oxigénio [FiO₂] de 50 para 21%) durante a monitorização intraoperatória para avaliar as perdas sanguíneas e estudar se as variações na oxigenação cerebral (rSO₂ cerebral) induzidas pelos *challenges* refletem a quantidade de sangue perdido, podendo ser um complemento à medição da hemoglobina.

Métodos: Num estudo prospetivo em 11 doentes submetidos a colocação de prótese total da anca, utilizando “*In Vivo Optical Spectroscopy*” (INVOS), um monitor de NIRS, estudou-se a variação da rSO₂ cerebral ao longo da cirurgia com a realização de *challenges* normóxicos a cada 30 minutos. Outras medidas de oxigenação: saturação de oxigénio na eminência tenar (rSO₂ eminência tenar) e saturação periférica de oxigénio (SpO₂) foram estudadas. Para o mesmo tempo realizaram-se gasimetrias seriadas e a frequência cardíaca, tensão arterial média, CO₂ expirado e índice bispectral foram monitorizados. Perdas sanguíneas foram estimadas. Obteve-se aprovação institucional e consentimento informado.

Resultados: Foram realizados e analisados 3 *challenges* em 82% dos doentes. Frequência cardíaca (p=0,245), tensão arterial média (p=0,599), CO₂ expirado (p=0,169), índice bispectral (p=0,071), SpO₂ (p=0,542), rSO₂ eminência tenar (p=0,573) e rSO₂ cerebral (p=0,649) desde o posicionamento cirúrgico em decúbito lateral e antes de cada *challenge* não apresentaram variações. Verificaram-se correlações entre os *challenges* e a variação da rSO₂ cerebral antes e depois dos *challenges* (p=0,01), entre os *challenges* e as perdas sanguíneas estimadas (p<0,001) e entre as perdas estimadas e variação da rSO₂ cerebral (p=0,002). Não se verificaram correlações com a hemoglobina.

Conclusão: A aplicação de *challenges* normóxicos forneceu informação clínica adicional, ao revelar o estado de perfusão cerebral sem o fator contaminante da FiO₂ elevada da prática corrente da anestesia geral.

Palavras-Chave: Near Infra-Red Spectroscopy; In Vivo Optical Spectroscopy; Challenge normóxico; Saturação regional de oxigénio cerebral; Monitorização intraoperatória; Perdas sanguíneas; Hemoglobina; Transfusão.

Abstract

Introduction: Non-invasive cerebral oxygenation monitoring with Near Infra-Red Spectroscopy (NIRS) is widely used to detect cerebral ischemia, however its utility to monitor blood loss is yet to be confirmed. We propose a novel concept by using normoxic challenges (reducing the fraction of inspired oxygen [FiO₂] from 50% to 21%) during intra-operative monitoring to assess blood loss and to study if cerebral oxygenation (cerebral rSO₂) changes induced by the challenges can reflect the amount of blood lost and be a complement to the hemoglobin measurement.

Methods: Prospectively studying 11 patients undergoing total hip replacement surgery, it has been monitored by NIRS-based monitor “In Vivo Optical Spectroscopy” (INVOS), the variation of cerebral rSO₂ along the normoxic challenges taken each 30 minutes. Other oxygenation variables, as regional oxygen saturation of the thenar eminence (thenar eminence rSO₂) and peripheral oxygen saturation (SpO₂) were also studied. Within the same time, serial arterial gasometries were extracted and heart beat, mean arterial pressure, end tidal CO₂ and bispectral index were monitored as well. Blood loss was estimated. Institution review board approval and informed consent were obtained.

Results: Three normoxic challenges were performed and analyzed in 82% of the patients. Heart rate (p=0,245), mean arterial pressure (p=0,599), end tidal CO₂ (p=0,169), bispectral index (p=0,071), SpO₂ (p=0,542), thenar eminence rSO₂ (p=0,573) and cerebral rSO₂ (p=0,649) did not change while the patient was positioned in lateral decubitus and before each challenge. Correlations were observed between the challenges and the variation of cerebral rSO₂ before and after each challenge (p=0,01), between the challenges and the estimated blood loss (p<0,001) and between the estimated blood loss and cerebral rSO₂ variation (p=0,002). Hemoglobin did not correlate with any parameter.

Conclusion: Performing normoxic challenges gave additional clinical information as it showed the cerebral perfusion state without the contaminant factor of the high FiO₂ related to the current practice of general anesthesia.

Keywords: Near Infra-Red Spectroscopy; In Vivo Optical Spectroscopy; Normoxic challenge; Regional cerebral oxygen saturation; Intraoperative monitoring; Hemoglobin; Blood loss; Transfusion.

Lista de abreviaturas

ASA – *American Society of Anesthesiology*

BIS – Índice bispectral

CO₂ – Dióxido de carbono

CtO₂ – Conteúdo de oxigénio

ETCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono expirado

FC – Frequência cardíaca

FDA – *Food and Drug Administration*

FiO₂ – Fração inspirada de oxigénio

Hb – Hemoglobina

INVOS – *In Vivo Optical Spectroscopy*

NIRS – *Near Infra-Red Spectroscopy*

O₂ – Oxigénio

PaCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono

PaO₂ – Pressão parcial de oxigénio

rSO₂ – Saturação regional de oxigénio

SpO₂ – Saturação periférica de oxigénio

TAM – Tensão arterial média

UGR – Unidade de glóbulos rubros

Índice

I. Introdução	1
II. Material e Métodos.....	4
<i>II.I População</i>	<i>4</i>
<i>II.II Recolha e Registo de Dados</i>	<i>4</i>
<i>II.III Análise de Dados</i>	<i>5</i>
III. Resultados	7
IV. Discussão	16
V. Conclusão	23
VI. Anexos	25
VII. Agradecimentos	25
VIII. Referências Bibliográficas.....	26

I. Introdução

A NIRS (*Near Infra-Red Spectroscopy*) é uma técnica não invasiva que permite a medição da saturação de oxigénio cerebral através do *ratio* de oxihemoglobina e deoxihemoglobina, medido a partir da colocação de um sensor externo, não invasivo, na região frontal. Os valores de comprimento de onda utilizados por esta técnica estão comprometidos entre 700 e 850 nm e é nesta gama de valores que a diferença entre o espectro de absorção da desoxi-hemoglobina e da oxi-hemoglobina é máxima e a interferência pela água, uma outra molécula capaz de absorver radiação para os comprimentos de onda referidos, é mínima.^(1, 2)

O INVOS™ da Covidien® foi o primeiro sistema de oximetria periférica/cerebral a ser aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*). Esta tecnologia tem numerosas aplicações, sobretudo destinadas a detetar situações de isquemia cerebral, mas a sua utilidade também tem sido investigada na monitorização de perdas sanguíneas e necessidade transfusional.⁽²⁻⁵⁾ Este aspeto particular torna-se pertinente dado que são cada vez mais os esforços realizados com o intuito de diminuir o número de transfusões não necessárias e os riscos associados. Inicialmente os limiares para transfusão eram de 10 g/dl de hemoglobina (Hb) e 30% de hematócrito, no entanto vários ensaios multicêntricos levaram a que na atualidade se utilizem limiares entre 7 e 8 g/dl.⁽⁶⁾

Na clínica e em doentes cirúrgicos, a avaliação da necessidade de transfusão baseia-se na avaliação dos parâmetros vitais de cada doente, na contabilização das perdas sanguíneas e na realização de medições seriadas da concentração de Hb. Este último método tem o inconveniente de não proporcionar uma avaliação contínua e podendo, por isso, resultar numa deteção não atempada de uma descida de Hb abaixo dos limiares estipulados. Contudo, já existe um método de monitorização contínua não-invasiva da Hb, mas não só o seu uso é limitado como também uma medição da concentração total de Hb não assegura a oxigenação necessária ao metabolismo normal de órgãos nobres, como é o cérebro.⁽⁷⁾ Por esse motivo, é importante relembrar que a hipoxia ou isquemia tecidual não advêm apenas de alterações singulares como a diminuição da Hb, mas sim de um *mismatch* entre a entrega e a demanda de oxigénio dos tecidos. A NIRS é uma tecnologia que permite a monitorização do estado hemodinâmico e metabólico tecidual, podendo ser um elemento importante na avaliação das consequências de hemorragias e um complemento à medição da Hb.⁽⁸⁾

Apesar dos estudos realizados e da argumentação a favor da utilidade da medição não-invasiva da oxigenação cerebral em doentes submetidos a cirurgias em que se antecipa uma perda de sangue considerável, a sua aplicabilidade clínica ainda não foi comprovada. Tal, deve-se ao facto de existirem limitações inerentes à técnica, como a ausência de algoritmos clínicos bem definidos.⁽¹⁾

Quando se utiliza esta tecnologia para monitorização da saturação de oxigénio cerebral a recomendação do fabricante, largamente seguida, é de que se obtenha um valor basal de referência antes da indução anestésica, com o doente a respirar ar ambiente. Acontece que durante a anestesia utiliza-se uma mistura gasosa com aproximadamente 50% de oxigénio, obtendo-se um valor da saturação de oxigénio cerebral (rSO_2 cerebral) mais elevado. Tal aumento pode não significar necessariamente um aumento da oxigenação tecidual, pois uma vez que a NIRS mede também a quantidade de oxigénio arterial numa proporção de 30%⁽²⁾, um valor aumentado da rSO_2 cerebral pode ser derivado do valor elevado da pressão parcial de oxigénio por uma maior quantidade do gás dissolvido no sangue arterial. Existindo a possibilidade do valor da rSO_2 cerebral ser sobrestimado com o doente a ventilar uma concentração de 50% de oxigénio, questiona-se se descidas clinicamente significativas na oxigenação cerebral poderiam passar despercebidas. Assim sendo, faria sentido que durante uma cirurgia se procedesse regularmente à avaliação da oxigenação cerebral repondo a situação basal de uma fração inspirada de oxigénio de 21% (*challenges* normóxicos). No caso da avaliação do impacto de eventuais perdas de sangue, esta técnica poderia proporcionar informação clinicamente relevante.

Para investigar a utilidade da aplicação de *challenges* normóxicos para avaliar, através da monitorização da oxigenação regional por NIRS, a perfusão tecidual em cirurgias com alta probabilidade de necessidade transfusional, propôs-se realizar um estudo observacional prospetivo num grupo de doentes submetidos a cirurgia de prótese total da anca (primária e de revisão) pois, dado serem consideráveis as perdas sanguíneas neste tipo de intervenção, é antecipada uma descida gradual da Hb ao longo do procedimento e, consequentemente uma possibilidade de ocorrer transfusão de uma ou mais unidades de glóbulos rubros (UGR).^(9, 10)

São objetivos do estudo a avaliação da correlação entre as perdas sanguíneas estimadas, e consequente descida da Hb, e a eventual maior descida da rSO_2 cerebral quando aplicados os *challenges*, procurando a existência de uma correlação entre a necessidade de transfundir e a amplitude das descidas da rSO_2 cerebral. Admite-se que perante uma disrupção entre a entrega e demanda de oxigénio cerebral, uma quantidade menor de Hb corresponderá a uma maior descida da rSO_2 cerebral, pois uma vez que o

cérebro não armazena oxigénio, uma diminuição da Hb traduzir-se-á numa diminuição do oxigénio que chega aos tecidos cerebrais e consequentemente numa diminuição da rSO_2 cerebral.⁽¹¹⁾

II. Material e Métodos

II.I População

Foram estudados 11 doentes submetidos a cirurgia primária ou revisão de prótese da anca. Os critérios de exclusão foram a presença de insuficiência respiratória intercorrente (traduzida pela necessidade de oxigenoterapia pré-operatória), doença aterosclerótica sintomática, cardiopatia isquémica, história prévia de acidente isquémico transitório/acidente vascular cerebral ou avaliação pré-anestésica ASA (*American Society of Anesthesiology*) igual ou superior a 3.

II.II Recolha e Registo de Dados

No dia prévio à intervenção cirúrgica foi explicado a cada doente a informação detalhada do estudo, assim como foi dada a oportunidade de colocar perguntas e esclarecer dúvidas. Foi entregue um documento de informação ao paciente e assinado o consentimento informado (em anexo).

Uma vez no bloco operatório de Ortopedia do Centro Hospitalar do Porto, os doentes foram monitorizados através de oximetria de pulso (SpO_2), eletrocardiograma, frequência cardíaca (FC), tensão arterial média (TAM), fração de oxigénio inspirado (FiO_2), pressão parcial de dióxido de carbono expirado (ETCO_2) através do monitor multimodular de anestesia *Aisys™* da *General Electric®* e o índice bispectral (BIS) através do *Vista™* da *Covidien®*. Simultaneamente também foi avaliada por NIRS (monitor *INVOS 5100C™* da *Covidien®*) a saturação de oxigénio da eminência tenar (rSO_2 eminência tenar) e a saturação regional de oxigénio cerebral (rSO_2 cerebral) através da colocação de dois sensores, respetivamente, na eminência tenar e na região frontal (do lado contrário ao sensor do BIS). A hora de ambos os monitores foi ajustada de modo que fosse coincidente. Os valores de pressão parcial de oxigénio (PaO_2), pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2), conteúdo de oxigénio (CtO_2), concentração de Hb, pH e lactatos também foram obtidos através da colheita de uma gasimetria.

Após a indução e intubação, já com o doente a respirar uma FiO_2 de 50% e em decúbito lateral (posição adotada neste tipo de cirurgia) foi feito o registo dos valores das variáveis supracitadas, tendo sido estes considerados como valores de referência de cada doente. Durante a cirurgia, a cada 30 minutos, realizou-se um *challenge* normóxico colocando o doente a respirar uma FiO_2 de 21%, com um fluxo de gases frescos de 12 L/min até que o valor de O_2 expirado atingisse 17%, sendo então considerado que o *challenge* estava cumprido, o que requeria cerca de 3 minutos com FiO_2 de 21%. No início de cada *challenge* os valores das variáveis estudadas eram registados e, no final, registavam-se

novamente os valores referentes à oxigenação, era colhida uma amostra de sangue arterial para gasimetria e a FiO_2 reestabelecida para 50%. O *challenge* era interrompido se a rSO_2 cerebral fosse igual ou inferior a 17% do valor basal ou quando a SpO_2 fosse inferior a 92%. Também eram realizados *challenges* antes e após cada eventual transfusão de UGR. As transfusões seriam realizadas se e quando consideradas como necessárias pelo anestesista responsável com base nos critérios clínicos habituais tendo por base o valor da Hb, as características do paciente e o seu estado clínico.

Foram também registadas as perdas sanguíneas estimadas (do aspirador e das compressas), avaliadas pelo anestesista responsável, o número de UGR transfundidas e o recurso a drogas vasoativas.

II.III Análise de Dados

Os dados foram registados num ficheiro de *Microsoft Office Excel 2007*[®], sendo que os dados do INVOS tiveram de ser previamente convertidos através do programa *INVOS Analytics Tool*[®].

O programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) *Statistic 23* foi utilizado para o tratamento estatístico dos dados. Uma análise descritiva da população foi feita através de frequências e os valores *baseline* (pré-indução anestésica e FiO_2 21%) e os valores de referência (posição cirúrgica com entubação traqueal e FiO_2 50%) dos doentes em estudo estão apresentados como média \pm desvio padrão e mediana (mínimo-máximo). Estudou-se de que forma as variáveis evoluíam ao longo da cirurgia e para cada *challenge*, comparando o valor obtido em decúbito lateral com uma FiO_2 de 50% e os valores antes de cada *challenge*. Para cada *challenge* normóxico, foi utilizada a percentagem de variação entre os valores de oxigenação registados no momento em que os doentes se encontravam em decúbito lateral com uma FiO_2 de 50% e os valores no final de cada *challenge* com uma FiO_2 de 21%. Desta forma excluiu-se também qualquer variabilidade que pudesse estar associada à posição do doente. Essa percentagem de variação foi definida como Δ_{50-21} .

Dado o tamanho da amostra, foram utilizados testes não paramétricos como o Teste de *Friedman* e o Teste de *Spearman*. O Teste de *Friedman* (ANOVA não paramétrica) foi utilizado para avaliar diferenças estatisticamente significativas entre variáveis emparelhadas. Este teste pressupõe duas hipóteses: a hipótese nula que afirma que as medianas são iguais e a hipótese alternativa que afirma que a mediana das variáveis têm uma diferença estatística. Já o Teste de *Spearman* foi utilizado para avaliar a correlação entre duas variáveis. Para aquelas em que se detetou uma correlação, através de um modelo de regressão linear verificou-se a existência de uma relação funcional entre duas

variáveis e calculou-se também a equação da reta que traduzia essa relação, segundo uma função de $y=cx+k$ em que c é o coeficiente e k a constante. Consideramos que os resultados tinham significado estatístico quando o nível de significância era de $p<0,05$. De notar, ainda, que uma vez que foram usados testes não paramétricos os cálculos baseiam-se em medianas e por isso, os resultados são apresentados em mediana (mínimo-máximo).

Também ainda, foi utilizado o teste de *Saphiro-Wilk* para verificar se uma determinada amostra apresentava uma distribuição normal. Tal era verificado se o valor obtido no teste fosse de $p>0,05$.

Este estudo não envolveu custos para o hospital, uma vez que os sensores do INVOS foram fornecidos pela Covidien[®]. O protocolo do estudo em causa foi submetido a análise e posteriormente aprovado pela Comissão de Ética e Conselho de Administração do Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António.

III. Resultados

A amostra estudada foi composta por 11 doentes com uma média de idades de $58,7 \pm 11,3$ anos, sendo 7 do sexo feminino. Oito doentes foram submetidos a cirurgias de prótese primária da anca e 3 a cirurgia de revisão de prótese da anca. O valor da Hb inicial foi de $12,1 \pm 1,1$ g/dl. Apenas um doente necessitou de transfusão de glóbulos rubros durante a cirurgia, tendo apresentado uma perda estimada de 2000 ml de sangue. A maioria dos doentes (82%) teve perdas sanguíneas estimadas iguais ou inferiores a 500 ml. Em 36% dos casos foi necessário administrar fármacos vasoativos em bólus ou infusão endovenosa para o controlo da pressão arterial. Na Tabela I apresentam-se, para cada paciente, os dados demográficos, as perdas estimadas de sangue e a administração de UGR e de fármacos vasoativos.

Tabela I - Análise descritiva da população estudada: **idade**, **sexo**, **tipo de cirurgia** realizada, classificação do estado físico pela American Society of Anesthesiologists (**ASA**), hemoglobina inicial (**Hb₀**), quantidade de **perdas sanguíneas estimadas** (ml) e necessidade de transfusão de glóbulos rubros (**UGR**) e de administração de **fármacos vasoativos**.

Identificação	Idade	Sexo	Tipo de Cirurgia	ASA	Hb ₀ (g/dl)	Perdas Sangue (ml)	UGR	Fármacos vasoativos
1	54	Masculino	Primária	2	12,9	350	Não	Não
2	78	Feminino	Primária	2	12,8	200	Não	Sim
4	59	Feminino	Primária	2	11,5	1300	Não	Não
5	58	Feminino	Primária	2	11,9	200	Não	Não
6	56	Masculino	Revisão	2	12,2	400	Não	Sim
7	66	Feminino	Primária	2	11,2	250	Não	Não
8	53	Feminino	Revisão	2	12,1	500	Não	Não
9	59	Masculino	Revisão	2	11,0	2000	Sim	Não
10	40	Feminino	Primária	1	12,2	300	Não	Não
11	47	Feminino	Primária	2	14,6	350	Não	Sim
12	76	Feminino	Primária	2	10,4	300	Não	Sim

Numa situação basal (consciente, decúbito dorsal a ventilar ar ambiente - FiO₂ 21%) os valores de saturação regional de oxigénio na eminência tenar e cerebral foram respetivamente de $54,1 \pm 8,3$ e $69,7 \pm 10,2$. Ambas as variáveis apresentaram uma distribuição normal: $p=0,545$ para a rSO₂ na eminência tenar e $p=0,455$ para a rSO₂ cerebral.

Antes de serem realizados os *challenges* registaram-se os valores das diferentes variáveis estudadas para os seguintes momentos: decúbito dorsal com FiO₂ a 21% com o

doente consciente, decúbito dorsal com o doente anestesiado em ventilação mecânica e com intubação traqueal e FiO₂ de 50% e decúbito lateral com FiO₂ a 50% (Figura 1).

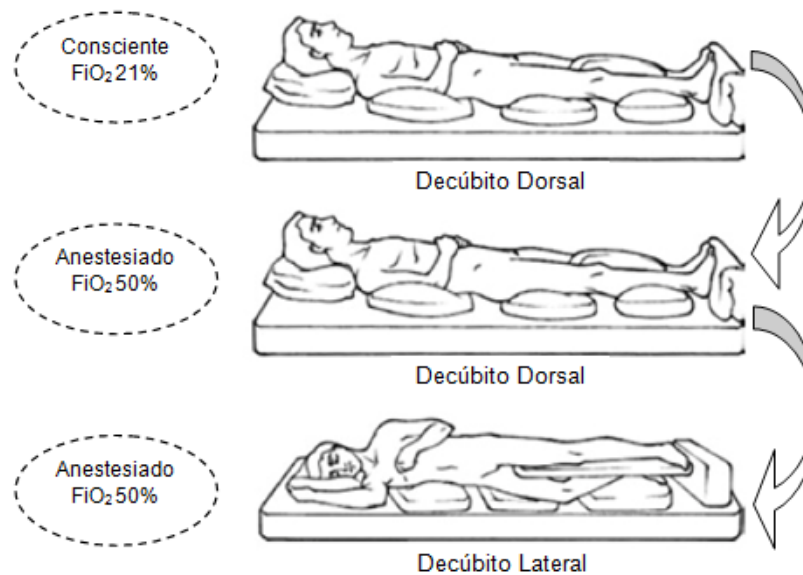


Figura 1 - Diferentes momentos cirúrgicos assumidos pelo doente até se realizar a incisão cirúrgica. [Adaptado de <http://www.sbn.pt/Default.aspx?tabid=247&itemId=6861>, acedido a 28-05-2015]

Considerando a mesma posição, o decúbito dorsal, e para valores diferentes de FiO₂ (21 e 50%) verificaram-se alterações significativas em três das variáveis: a rSO₂ da eminência tenar que teve um aumento de uma mediana de 52(37-67)% para 65(49-75)% (p=0,019), a tensão arterial média que diminuiu de uma mediana de 103(130-93) mmHg para 79(94-58) mmHg (p=0,002) e o índice bispectral que diminuiu de uma mediana de 97(98-88) para 36(26-51) (p=0,002) (Tabela II).

Tabela II – Com o doente em decúbito dorsal e diferentes percentagens de oxigénio ventilado (21% vs. 50%), valores de frequência cardíaca (FC), tensão arterial média (TAM), índice bispectral (BIS), fração de dióxido de carbono expirado (ETCO₂), saturação de oxigénio periférica (SpO₂) e saturação de oxigénio regional obtida por NIRS (rSO₂) da eminência tenar e do cérebro, apresentados em mediana (mínimo – máximo).

	Decúbito Dorsal Consciente FiO ₂ 21%	Decúbito Dorsal Anestesiado FiO ₂ 50%	Valor de p
FC (bpm)	74 (52-95)	72 (45-92)	0,206
TAM (mmhg)	103 (93-130)	79 (58-94)	0,002
BIS	97 (88-98)	36 (26-51)	0,002
ETCO ₂ (mmHg)	Não aplicável	32,5 (30-39)	Não aplicável
SpO ₂ (%)	98 (95-99)	98 (97-99)	0,057
rSO ₂ eminência tenar (%)	52 (37-67)	65 (49-75)	0,019
rSO ₂ cerebral (%)	70 (47-83)	74,5 (55-89)	0,052

Por outro lado, para a mesma FiO_2 (50%) mas em diferentes posições, decúbito dorsal e decúbito lateral, não se verificaram diferenças para nenhuma das variáveis (Tabela III).

Tabela III - Com o doente em decúbito dorsal e diferentes percentagens de oxigénio ventilado (21% vs. 50%), valores de frequência cardíaca (**FC**), tensão arterial média (**TAM**), índice bispectral (**BIS**), fração de dióxido de carbono expirado (**ETCO₂**), saturação de oxigénio periférica (**SpO₂**) e saturação de oxigénio regional obtida por NIRS (**rSO₂**) da eminência tenar e do cérebro, apresentados em mediana (mínimo – máximo).

	Decúbito Dorsal	Decúbito Lateral	Valor de p
	Anestesiado FiO_2 50%	Anestesiado FiO_2 50%	
FC (bpm)	72 (45-92)	68 (51-85)	0,096
TAM (mmhg)	79 (58-94)	84 (60-112)	1,000
BIS	36 (26-51)	39 (28-49)	0,527
ETCO₂ (mmHg)	32,5 (30-39)	32 (29-39)	0,480
SpO₂ (%)	98 (97-99)	98 (96-99)	0,739
rSO₂ eminência tenar (%)	65 (49-75)	65 (43-85)	0,362
rSO₂ cerebral (%)	74,5 (55-89)	77 (57-85)	0,812

Durante as cirurgias foi possível administrar até 2 *challenges* normóxicos em todos os doentes, até 3 *challenges* em 9 doentes (82%), mas um quarto *challenge* apenas pôde ser administrado em 3 doentes (27%), pelo que se optou por realizar a análise dos resultados apenas para os três primeiros *challenges*.

Na Tabela IV apresentam-se os valores das variáveis estudadas com o doente em decúbito lateral, a ventilar com FiO_2 a 50% antes de se iniciar a cirurgia e antes de cada *challenge* normóxico.

Tabela IV - Valores de frequência cardíaca (**FC**), tensão arterial média (**TAM**), índice bispectral (**BIS**), fração de dióxido de carbono expirado (**ETCO₂**), saturação de oxigénio periférica (**SpO₂**) e saturação de oxigénio regional obtida por NIRS (**rSO₂**) da eminência tenar e do cérebro, apresentados em mediana (mínimo-máximo)

	Decúbito Lateral	1º	2º	3º
	FiO_2 50%	Challenge	Challenge	Challenge
FC (bpm)	68 (51-85)	64 (56-80)	69 (54-81)	71 (51-76)
TAM (mmhg)	84 (60-112)	79 (59-97)	82 (66-93)	76 (66-88)
BIS	39 (28-49)	41 (34-58)	42 (36-63)	52 (30-61)
ETCO₂ (%)	32 (29-39)	34 (29-39)	34 (30-39)	34 (31-41)
SpO₂ (%)	98 (96-99)	98 (95-99)	98 (96-100)	98 (97-100)
rSO₂ eminência tenar (%)	65 (43-85)	66 (48-75)	68 (42-74)	65 (55-78)
rSO₂ cerebral (%)	77 (57-85)	72 (59-81)	74 (55-84)	74 (54-84)

Tomando como referência os valores registados após o doente estar posicionado para se iniciar a cirurgia e ventilando com FiO_2 de 50%, os valores da frequência cardíaca ($R^2=0,038$, $p=0,245$), da tensão arterial média ($R^2=0,008$; $p=0,599$), da pressão parcial de dióxido de carbono expirado ($R^2=0,018$; $p=0,169$) e do índice bispectral ($R^2=0,148$; $p=0,071$) não apresentaram correlação com o valor inicial em decúbito lateral e durante os três *challenges*. (Figura 2). Nas mesmas condições os valores da oxigenação não apresentaram alterações significativas, sendo os valores de p de cada uma das variáveis os seguintes: SpO_2 ($R^2=0,0139$; $p=0,542$), rSO_2 na eminência tenar ($R^2=0,0099$; $p=0,573$) e rSO_2 cerebral ($R^2=0,0031$; $p=0,649$) (Figura 3).

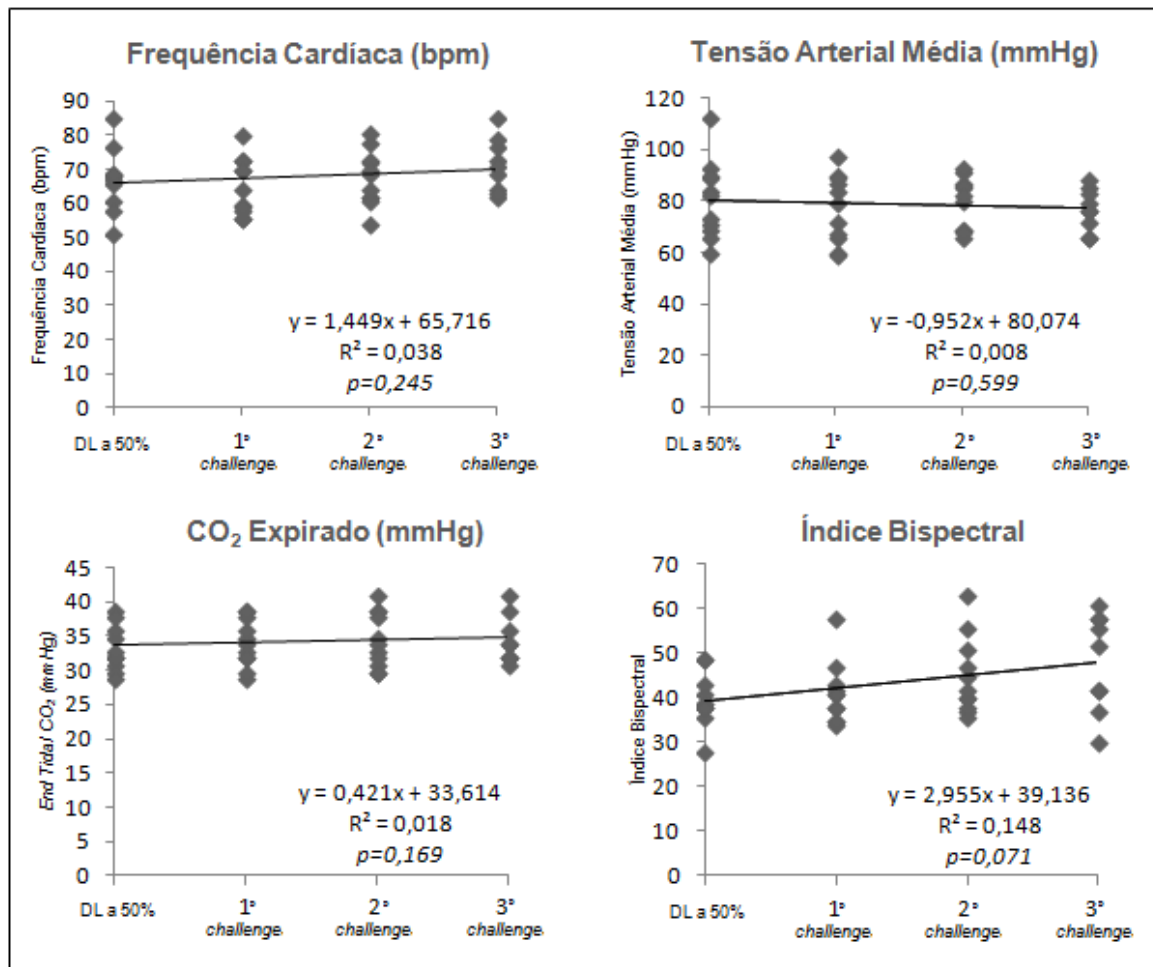


Figura 2 - Variação da frequência cardíaca, tensão arterial média, fração de CO_2 expirado e índice bispectral no momento DL a 50% (Decúbito lateral com FiO_2 a 50%) e antes de cada *challenge* (1º, 2º e 3º).

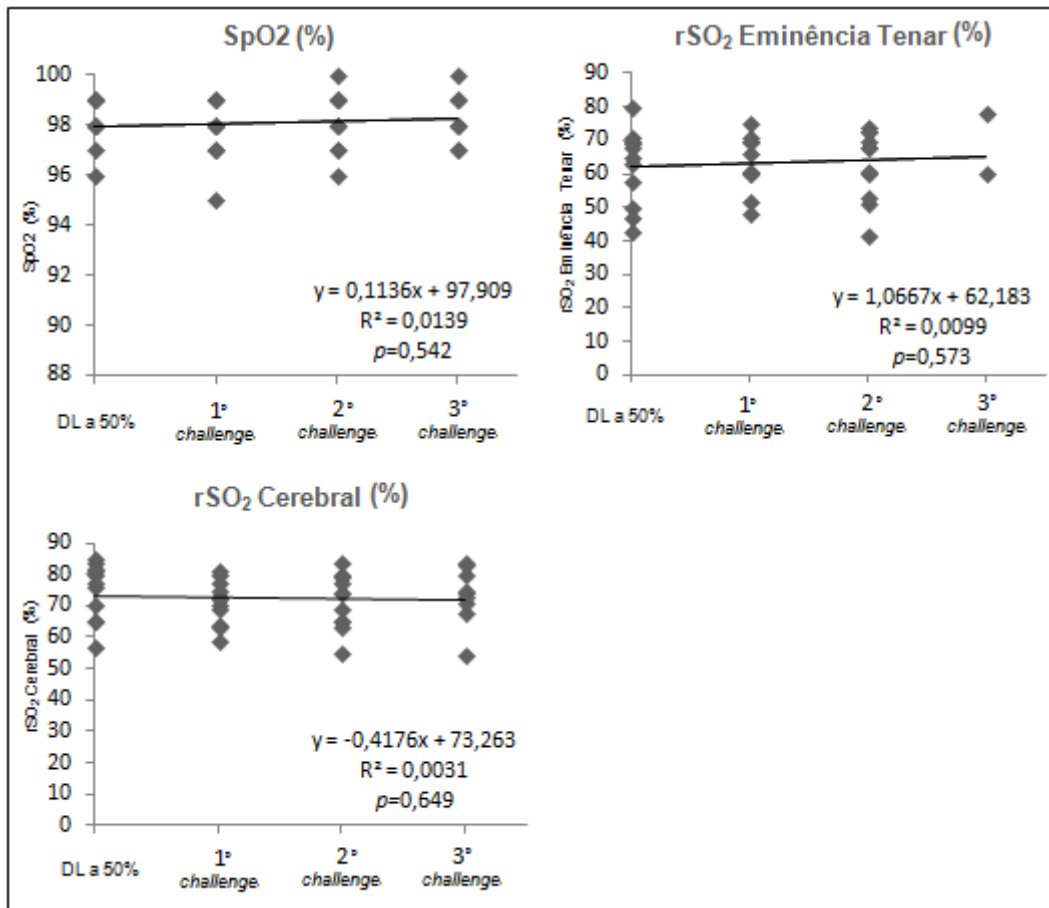


Figura 3 – Variação da saturação periférica de oxigénio (**SpO₂**), da saturação regional de oxigénio da eminência tenar (**rSO₂ eminência tenar**) e da saturação regional de oxigénio cerebral (**rSO₂ cerebral**) no momento DL a 50% (Decúbito lateral com FiO₂ a 50%) e antes de cada *challenge* (1°, 2° e 3°).

No que respeita aos *challenges* normóxicos, apenas num caso se teve que interromper a realização de um *challenge* por a SpO₂ ter descido abaixo de 92%; foram recolhidos os dados mas não foi possível realizar a gasimetria arterial (3° *challenge*, doente 11). Os *challenges* nunca tiveram de ser interrompidos por descidas de rSO₂ cerebral, dado que esta nunca foi inferior a 17% do seu valor basal. Os valores de rSO₂ cerebral basal e mínimo para cada doente são apresentados na Tabela V; em todos os doentes exceto um a rSO₂ cerebral desceu ou foi igual.

Tabela V – Valores da saturação de oxigénio cerebral na situação basal, em decúbito dorsal a ventilar ar ambiente (**rSO₂ cerebral basal**) e o valor mínimo atingido da saturação de oxigénio cerebral no fim de cada *challenge* ao longo da cirurgia (**rSO₂ cerebral mínimo**) e a **percentagem de variação** entre as duas anteriores.

	rSO₂ cerebral (basal) (%)	rSO₂ cerebral (mínimo) (%)	% de variação
1	63	60	↓ 4,8%
2	60	60	(=)
4	69	69	(=)
5	70	71	↑ 1,4%
6	79	74	↓ 6,3%
7	83	73	↓ 12,1%
8	77	64	↓ 16,9%
9	47	46	↓ 2,1%
10	77	72	↓ 6,5%
11	74	67	↓ 9,5%
12	68	60	↓ 11,8%

A Figura 4 apresenta os valores absolutos da rSO₂ cerebral com uma FiO₂ de 21% ao longo dos vários momentos da cirurgia; antes da indução anestésica, consciente e a ventilar ar ambiente e no fim de cada um dos três primeiros *challenges*.

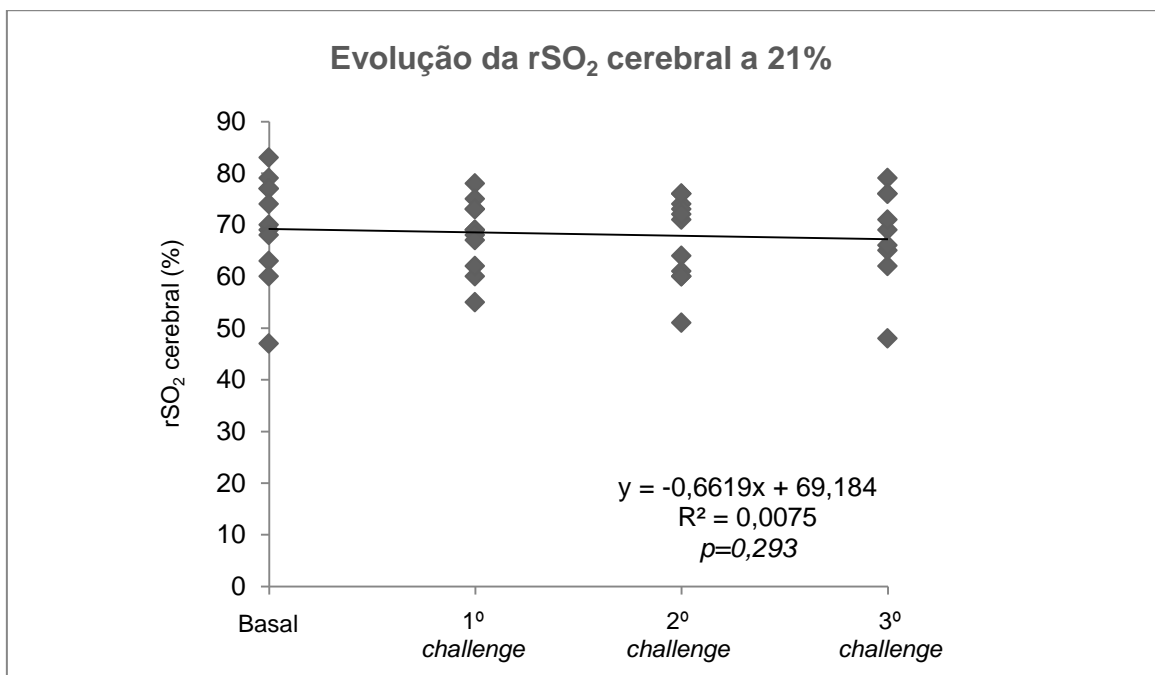


Figura 4 - Variação da **rSO₂ cerebral** (saturação regional de oxigénio cerebral) para uma FiO₂ de 21% no momento basal (valor basal com o doente desperto antes da indução da anestesia) e no fim de cada *challenge* (1º, 2º, e 3º).

De seguida avaliou-se de que forma as variáveis quando se efetuavam os *challenges* e apenas se verificou correlação entre os *challenges* e o valor de variação da rSO_2 cerebral antes e depois de cada *challenge* ($R^2=0,2824$; $p=0,01$), entre os *challenges* e as perdas sanguíneas estimadas ($R^2=0,2643$; $p<0,001$) e entre as perdas sanguíneas estimadas e variação da rSO_2 cerebral ($R^2=0,2963$; $p=0,002$). Não se verificaram correlações com a Hb.

Foi estabelecida uma função, respetivamente, para cada uma dessas correlações através de um modelo de regressão linear (Figura 5-7).

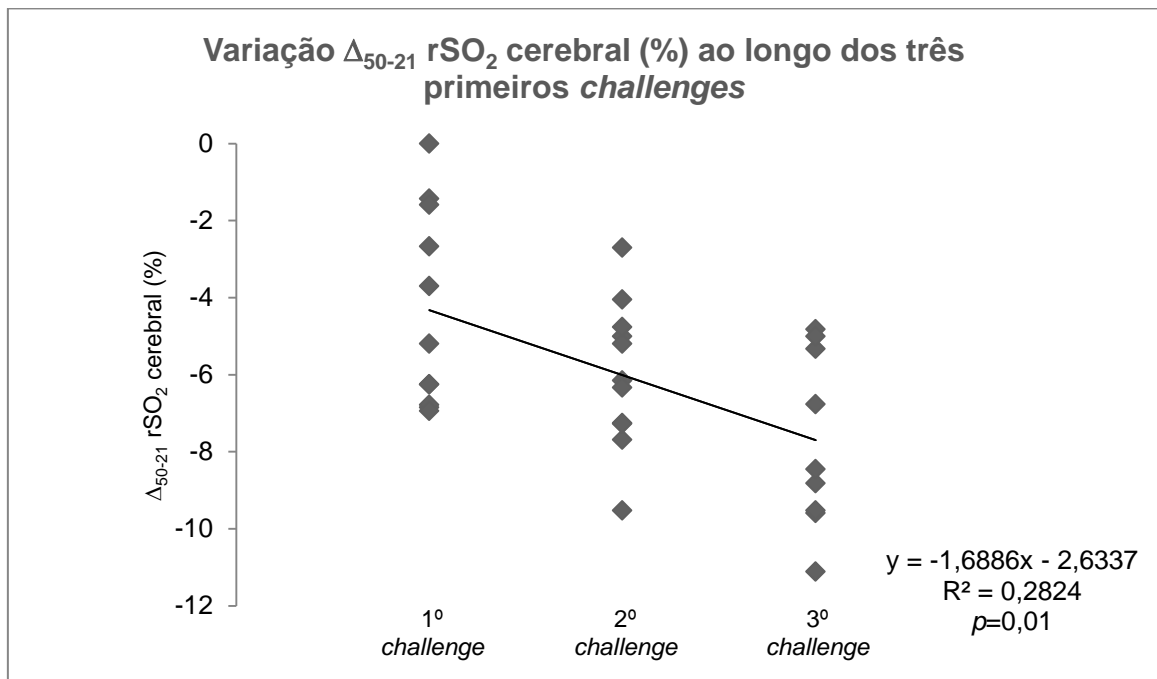


Figura 5 - Variação do Δ_{50-21} rSO_2 cerebral (variação, em percentagem, entre o valor da saturação regional de oxigénio cerebral antes e depois de cada redução da FiO_2 de 50 para 21%) ao longo dos 3 primeiros *challenges*.

Ao longo dos três primeiros *challenges*, com cada descida da FiO_2 de 50% para 21%, o delta rSO_2 cerebral rSO_2 cerebral foi sendo progressivamente maior ($p=0,002$).

Apesar de se ter verificado correlação entre os *challenges* e o valor de variação da rSO_2 cerebral antes e depois de cada *challenge*, o mesmo não ocorreu para os valores da rSO_2 da eminência tenar ($R^2=0,0327$; $p=0,248$) e os da SpO_2 ($R^2=0,0313$; $p=0,626$) (respetivamente, Figura 8 e Figura 9).

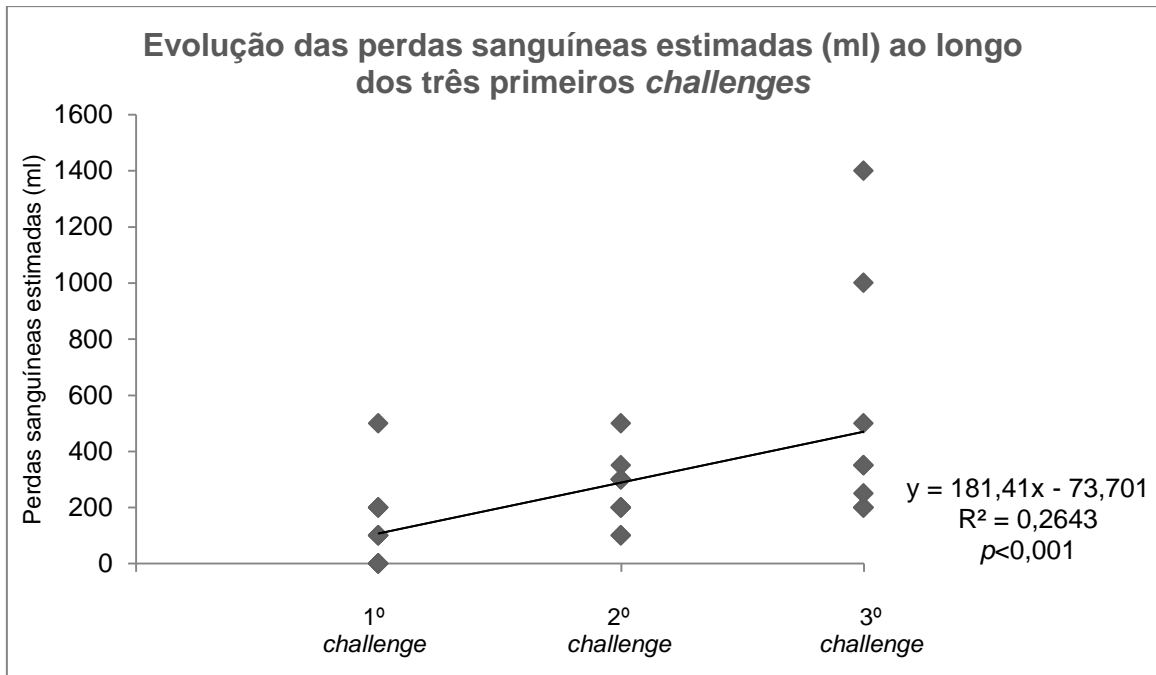


Figura 6 - Variação das **perdas sanguíneas estimadas** ao longo dos 3 primeiros *challenges*.

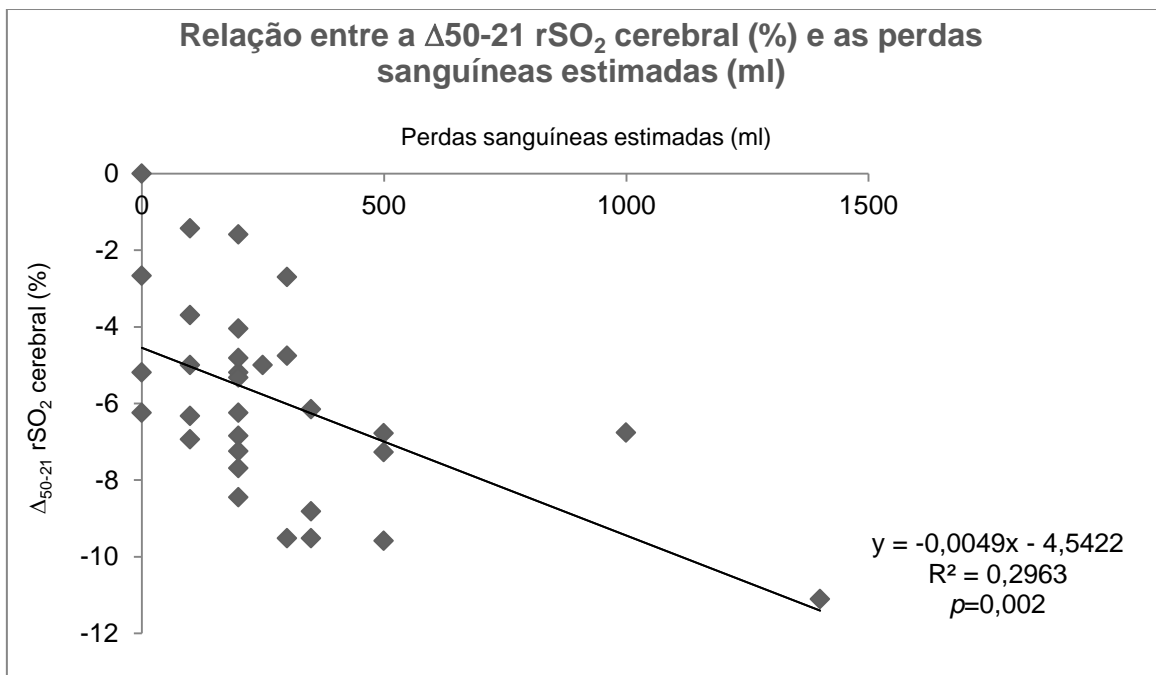


Figura 7 - Variação do Δ_{50-21} **rSO₂ cerebral** (variação, em percentagem, entre o valor da saturação regional de oxigénio cerebral antes e depois de cada redução da FiO₂ de 50 para 21%) em função das perdas sanguíneas estimadas.

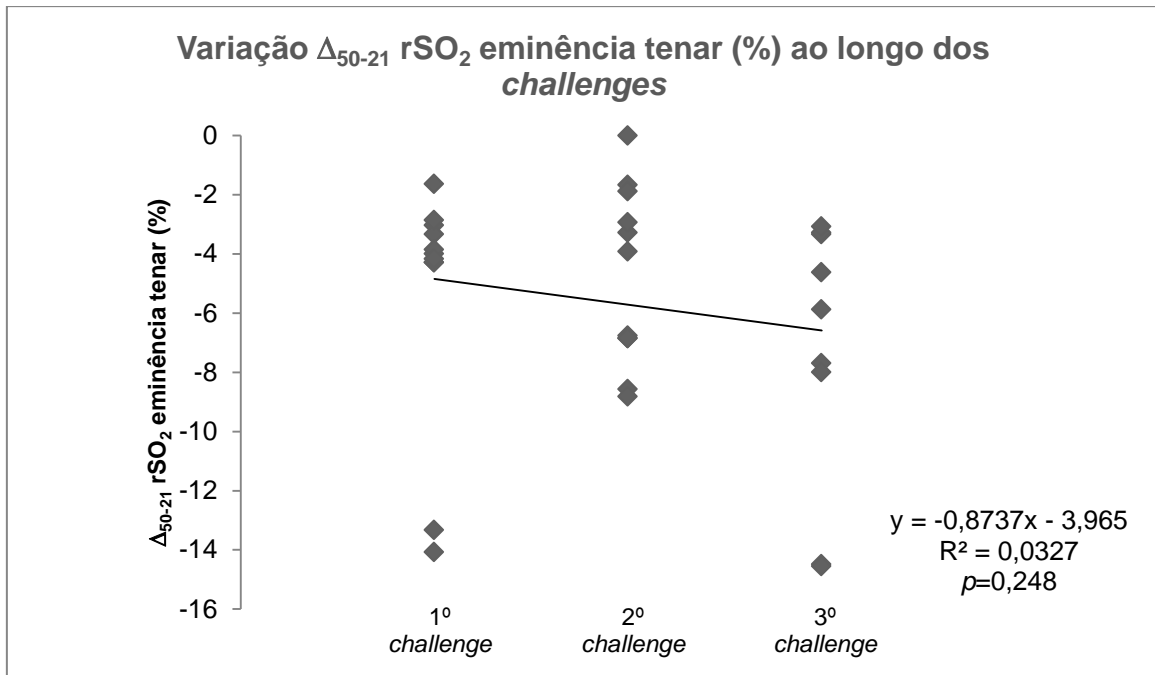


Figura 8 - Variação do Δ_{50-21} rSO₂ eminência tenar (variação, em percentagem, entre o valor da saturação regional de oxigénio da eminência tenar antes e depois de cada redução da FiO₂ de 50 para 21%) ao longo dos 3 challenges.

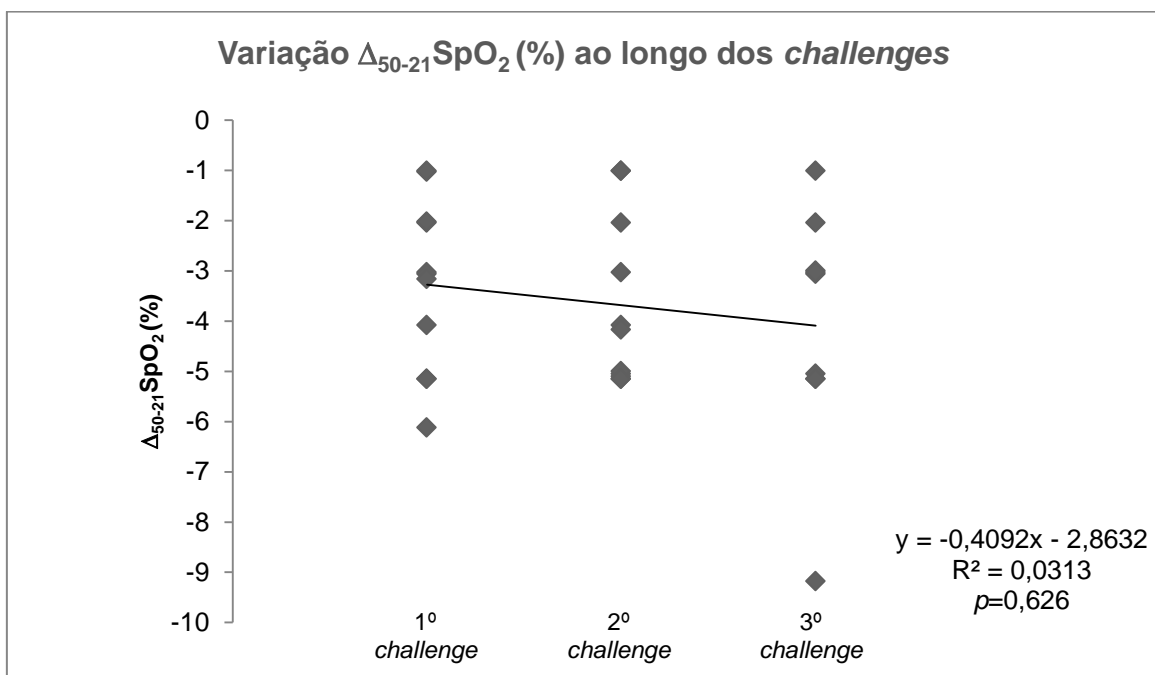


Figura 9 - Variação do Δ_{50-21} SpO₂ (variação, em percentagem, entre o valor da saturação periférica de oxigénio antes e depois de cada redução da FiO₂ de 50 para 21%) ao longo dos 3 challenges.

Para além das variáveis registadas através do monitor multimodular, monitor *Vista*TM e *INVOS*TM, registaram-se os resultados obtidos através da gasimetria (Tabela VI).

Tabela VI - Análise descritiva das gasimetrias obtidas para cada *challenge*. Valores de Pressão Parcial de Oxigénio (**PaO₂**), Pressão Parcial de Dióxido de Carbono (**PaCO₂**), Conteúdo de Oxigénio (**CtO₂**), Hemoglobina (**Hb**), **pH** e **Lactatos** apresentados em média \pm desvio padrão.

	1º	2º	3º
	<i>Challenge</i>	<i>Challenge</i>	<i>Challenge</i>
PaO₂ (mmHg)	85 (60,4-117)	87,5 (55,7-106)	76,5 (64,4-95,9)
PaCO₂ (mmHg)	40,8 (31-45,1)	41,7 (36,5-46,5)	40,3 (36,5-46,6)
CtO₂ (mmol/L)	7,2 (6,4-7,9)	7,0 (5,9-7,7)	7,0 (6,3-7,7)
Hb (g/dL)	11,8 (11,1-13,7)	11,7 (10,5-13,3)	11,6 (10,6-12,6)
pH	7,405 (7,370-7,490)	7,388 (7,370-7,460)	7,402 (7,350-7,430)
Lactatos (mmol/L)	0,7 (0,4-2,1)	0,7 (0,4-2,3)	0,8 (0,4-1,3)

Não se verificou diferença estatisticamente significativa para nenhuma das variáveis ao longo de cada *challenge*: PaO₂ (p>0,999), PaCO₂ (p=0,325), CtO₂ (p=0,531), Hb (p=0,497), pH (p=0,072) e Lactatos (p=0,353).

IV. Discussão

O INVOS faz parte de um conjunto de monitores que através da tecnologia NIRS mede a saturação de oxigénio cerebral. Ao interpretar os valores apresentados por estes monitores é necessário ter em conta que os valores absolutos da saturação de oxigénio regional e as respetivas tendências ao longo da monitorização são específicas de cada um e variáveis de monitor para monitor e por isso não podem ser comparadas entre si.⁽¹²⁾ Especificamente para o INVOS, Edmonds *et. al* (2004) constataram, num estudo de 1000 doentes, que os valores basais pré-operatórios da rSO_2 cerebral em doentes respirando 21% de oxigénio apresentavam uma distribuição normal e um valor médio de $67 \pm 10\%$.⁽¹³⁾ Nas mesmas condições, no presente estudo, os valores da rSO_2 cerebral, de uma forma similar ao estudo de Edmonds *et. al* (2004), apresentaram uma distribuição normal e um valor médio de $69,7 \pm 10,2\%$.

Os locais escolhidos para avaliar a oxigenação tecidual, o músculo da eminência tenar e o tecido cerebral, são os locais mais frequentemente monitorizados. Para compreensão dos resultados, é preciso ter em conta que quando a tecnologia NIRS é utilizada para a medição da saturação de oxigénio regional periférica, como a região tenar, os valores que se obtêm representam essencialmente um valor de saturação de Hb venosa, dado que 75% do sangue nos músculos esqueléticos é venoso, o que por outras palavras se traduz por um valor aproximado da Hb após o consumo de oxigénio pelos tecidos.⁽¹⁴⁾ No córtex cerebral, estudos com tomografia de emissão de positrões (PET) revelaram uma proporção arteriovenosa semelhante, em que aproximadamente 70% da circulação cerebral é sangue venoso e 30% arterial.⁽²⁾

Embora não relacionado com o objetivo do estudo, registaram-se os valores das variáveis estudadas nos diferentes momentos cirúrgicos: com o doente desperto a ventilar 21% de oxigénio em decúbito dorsal e depois com doente já anestesiado, com entubação traqueal em ventilação automática com uma FiO_2 de 50%, primeiro em decúbito dorsal e depois em decúbito lateral (Tabela I e Figura 1). Como esperado com a indução anestésica houve uma diminuição da TAM e do BIS, mas com o aumento da percentagem de oxigénio respirado resultante do facto da subida da FiO_2 de 21% para 50% apenas se verificou aumento da rSO_2 da eminência tenar e não da rSO_2 cerebral. Isto deve-se a que após a indução a TAM desceu significativamente e o CO_2 foi de 32,5 (30-39) mmHg, um valor por certo mais baixo do que o que existiria com o doente a ventilar 21% de oxigénio antes da indução. Este valor pré indução não foi medido, dada a dificuldade na sua medição correta sem ter o doente intubado. Assim, a combinação de

menor pressão arterial com menor fluxo sanguíneo cerebral pela vasoconstrição deve ter impedido que a subida de FiO_2 resultasse num aumento a rSO_2 cerebral. Já na eminência tenar o efeito da hipoventilação não teve essa importância. A não alteração da oxigenação tecidual com a mudança de posição de decúbito dorsal para decúbito lateral sugere que a mudança de posição apesar de resultar numa alteração da distribuição dos fluidos corporais e de alterar as relações de ventilação/perfusão pulmonar, não alterou a oxigenação da eminência tenar e cerebral.

O presente estudo teve como objetivo averiguar a utilidade da aplicação de *challenges* normóxicos como método de avaliação, através da monitorização da oxigenação regional por NIRS, da perfusão tecidual em cirurgias com alta probabilidade de necessidade transfusional. O estudo foi desenhado de modo a ser executado em doentes submetidos a um tipo de procedimento cirúrgico em que as perdas hemorrágicas fossem frequentemente significativas e justificassem a realização de transfusão de UGR.

A monitorização da oxigenação cerebral por NIRS tem sido largamente utilizada na clínica em cirurgia cardíaca. Todavia a aplicabilidade da NIRS tem vindo a ser estudada na monitorização da rSO_2 cerebral durante outros tipos de cirurgia. Nielsen (2014), procedeu a uma revisão sistemática do uso de NIRS para a determinação da oxigenação cerebral em cirurgias não cardíacas. A partir da identificação de 113 publicações concluiu que existe evidência de que ocorrem descidas da oxigenação cerebral em cirurgias como a torácica envolvendo ventilação uni-pulmonar, a abdominal major, a da anca, a laparoscópica com o doente em posição de anti-Trendelenburg, a artroscopia do ombro com o doente em posição de sentado e a endarterectomia carotídea com clampagem da carótida interna. Identificou também evidência de que essa redução poderia estar relacionada com disfunção cognitiva pós-operatória nas cirurgias torácica, ortopédica major e abdominal⁽¹⁵⁾, o que sugere a utilidade da monitorização intraoperatória da perfusão cerebral neste tipo de intervenções cirúrgicas.

No que toca às perdas sanguíneas expectáveis, a cirurgia de prótese total da anca, pareceu uma escolha adequada. Num estudo controlado e randomizado em 683 doentes submetidos a cirurgia eletiva de prótese total da anca ou do joelho que apresentavam um valor pré-operatório de Hb de $12,6 \pm 0,75$ g/dl, 21% dos doentes receberam transfusão no decorrer da cirurgia, sendo que os doentes submetidos a cirurgia de prótese total da anca foram significativamente mais transfundidos do que os intervencionados para colocação de prótese de joelho (26 vs. 14%, $p < 0,001$).⁽¹⁰⁾

Os doentes do presente estudo apresentaram um valor médio de Hb pré-operatório, coincidente com o do estudo mencionado, de $12,1 \pm 1,1$ g/dl. Todavia apenas um doente

(9% da amostra) foi transfundido, valor inferior aos 26% dos doentes que necessitaram de transfusão no estudo supracitado. Pensamos que este resultado inferior não é representativo do que ocorre habitualmente neste tipo de intervenção e que tal facto se possa dever ao número reduzido da amostra ($n=11$), uma consequência do número de cirurgias e tempo limitados. Uma vez que o estudo foi realizado no contexto da Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina, o número de doentes incluídos foi limitado pelos prazos impostos para a entrega da tese. Não só a elaboração do protocolo e obtenção das autorizações institucionais ocupou parte do tempo do projeto como também a própria realização do estudo estava sempre dependente da colaboração dos anestesistas, da autorização dos doentes, da disponibilidade do monitor INVOS, cuja utilização prioritária era sempre para situações onde estava clinicamente indicado, e do plano cirúrgico, que por vezes foi alterado devido a situações de maior urgência. Mais ainda, como o estudo requereu muitas horas de presença no bloco operatório e tendo em conta os outros compromissos académicos que um estudante de sexto ano tem de cumprir, foi difícil ter a disponibilidade total para acompanhar toda e qualquer cirurgia de prótese da anca agendada.

As perdas sanguíneas estimadas foram escassas já que 82% dos doentes tiveram perdas estimadas iguais ou inferiores a 500 ml. Por outro lado, houve poucos doentes, apenas três, em que tivesse sido possível aplicar mais do que três *challenges* e em somente num caso foi possível aplicar mais do que quatro. A decisão de limitar a análise dos resultados às medições feitas nos três primeiros *challenges* pareceu razoável, uma vez que todos os doentes realizaram os dois primeiros *challenges* e 82% dos doentes realizaram os três primeiros *challenges*. Ainda assim, foi possível fazer uma análise de 31 *challenges* normóxicos, o que proporciona uma maior robustez na análise.

É importante ainda referir, que no decorrer dos *challenges* foi possível reduzir temporariamente a FiO_2 a 21% sem que isso resultasse num comprometimento da perfusão dos tecidos, uma vez que a rSO_2 cerebral nunca foi inferior a 17% do seu valor basal e que quando a SpO_2 atingiu valores inferiores a 92% (num doente) o *challenge* foi interrompido.

Na realidade, não obstante a pequena amostra, os resultados permitiram confirmar as hipóteses levantadas: onde se esperava que perante uma disrupção entre a entrega e demanda de oxigénio cerebral, como a diminuição da FiO_2 em cada *challenge*, uma quantidade menor de Hb por perdas sanguíneas estimadas corresponderia a uma maior descida da saturação de oxigénio cerebral.

À medida que os *challenges* foram aplicados, a descida da rSO_2 cerebral demonstrou ser cada vez maior ($p=0,01$) (Figura 5). Do mesmo modo, e tal como seria de esperar, também se verificou um aumento de modo linear das perdas sanguíneas estimadas ao longo da intervenção cirúrgica ($p<0,001$) (Figura 6), verificando-se uma correlação direta entre as perdas de sangue e a variação da rSO_2 cerebral ($p=0,002$) (Figura 7). Apesar de se ter observado um aumento progressivo e significativo das perdas sanguíneas estimadas, tal não se acompanhou de uma diminuição da Hb ao longo da cirurgia. Do mesmo modo não se observou uma correlação entre os valores da Hb e a descida de oxigénio cerebral. Ainda assim pensamos que a maior descida do oxigénio cerebral evidenciada durante os *challenges* foi resultado da perda progressiva de sangue, apesar da não variação da Hb. Uma possível explicação para esta não variação ao longo da cirurgia é o facto da medição da Hb ser uma concentração, gramas de Hb por decilitro de sangue, e por isso ser influenciada pelo estado de volémia do doente, pelo que mesmo ante uma situação hemorrágica pode não ocorrer uma diminuição do valor de Hb se o doente se encontrar hemoconcentrado por uma contração do volume intravascular.⁽¹⁶⁾

A ausência de correlação entre a rSO_2 cerebral e o valor da Hb também pode ser justificada pelo facto de uma correlação direta entre a Hb e a rSO_2 cerebral apenas se verificar para valores de Hb na gama do normal-subnormal (o correspondente a um hematócrito não superior a 30%). De facto, para valores superiores de hematócrito, essa relação pode deixar de existir ou até mesmo tornar-se inversa.⁽¹⁷⁾ Dadas as perdas sanguíneas estimadas não terem sido elevadas, talvez não se tenham atingido valores suficientemente baixos para que essa correlação fosse verificada.

A aplicação dos *challenges* revelou fornecer informação clinicamente relevante que a simples monitorização da rSO_2 cerebral só por si não revelou. De facto, o valor da rSO_2 cerebral para uma FiO_2 de 50% não se alterou ao longo do tempo (Figura 3) e apenas a realização de *challenges* normóxicos permitiu verificar valores de rSO_2 cerebral com significado clínico. Todavia tal só se verificou quando os valores de rSO_2 cerebral, aquando a realização do *challenge*, foram analisados como variação em relação ao valor de rSO_2 cerebral registado imediatamente antes da realização do *challenge* (Δ_{50-21} rSO_2 cerebral).

Seria também esperado, aquando a aplicação dos *challenges*, que para além de ocorrer uma redução cada vez maior do Δ_{50-21} rSO_2 cerebral, ocorresse uma igual redução do Δ_{50-21} rSO_2 da eminência tenar. Aliás, devido aos mecanismos de autorregulação cerebral, esperar-se-ia que o cérebro fosse capaz de preservar o fluxo sanguíneo durante as perdas hemorrágicas e que por isso até sofresse menos alterações ao nível da

oxigenação regional. No entanto, durante a anestesia geral os músculos estriados esqueléticos encontram-se inativos e em completo estado de relaxamento devido aos bloqueadores neuromusculares, requerendo pouco consumo de oxigénio. Por outro lado, para além de apresentarem necessidades metabólicas reduzidas, os tecidos musculares possuem reservas de oxigénio.⁽¹⁸⁾ A combinação destes dois fatores poderá constituir a razão para a qual as descidas da FiO_2 tivessem sido bem toleradas ao nível da eminência tenar (Figura 8).

No que respeita à SpO_2 não se observou, tal como para a rSO_2 na eminência tenar, um aumento do $\Delta_{50-21} SpO_2$ ao longo dos *challenges*. De facto permaneceu constante ao longo do tempo (Figura 9). A explicação para a diferença no comportamento do $\Delta_{50-21} rSO_2$ cerebral e do $\Delta_{50-21} SpO_2$ pode ser obtida através da observação da curva de dissociação de oxigénio, onde se verifica que para uma determinada redução da pressão parcial de oxigénio o valor da saturação venosa de oxigénio apresenta uma variação mais ampla do que o valor da saturação arterial de oxigénio. De um modo mais específico, examinando a curva, verificamos que para valores de pressão parcial de oxigénio da circulação venosa (30-50 mmHg) uma redução de 10 mmHg na pressão resultará numa mudança de aproximadamente 20% no valor da saturação e que, por outro lado, para valores de pressão parcial de oxigénio na circulação arterial (80-100 mmHg) uma redução de 20 mmHg traduzir-se-á por uma redução inferior a 10% no valor da saturação.⁽¹⁹⁾ A rSO_2 cerebral como representa sobretudo uma medição do componente venoso e a SpO_2 uma medição do componente arterial, percebe-se porque é que perante uma descida da pressão parcial de oxigénio provocada pela diminuição da FiO_2 se verifica uma variação maior na rSO_2 cerebral que na SpO_2 .

A validade dos resultados destes *challenges* parece elevada, uma vez que a descida de rSO_2 cerebral não foi influenciada por alterações de certas variáveis que poderiam afetar a oxigenação cerebral. Tais como: a tensão arterial média, pela repercussão sobre a pressão de perfusão cerebral ou alteração dos limiares da autorregulação; a frequência cardíaca, pelo papel importante no débito cardíaco e por isso, também na perfusão de órgãos; os níveis de CO_2 , pela vasoconstrição ou vasodilatação cerebral provocadas pela hipo- ou hipercapnia; e os níveis do BIS, em que alterações do eletroencefalograma e do valor de BIS poderiam traduzir um maior ou menor consumo metabólico. Alterações ao longo do tempo em todos estes fatores, isolados ou em conjunto, poderiam fornecer uma explicação para a descida da rSO_2 cerebral⁽¹⁸⁾, mas como houve preocupação por parte do anestesta em manter normotensão, estabilidade da frequência cardíaca, normocapnia e valores BIS entre 40 e 60, estas variáveis permaneceram constantes ao

longo do tempo (Figura 2 e Tabela IV). Pelo que, a progressiva redução da oxigenação cerebral detetada através dos *challenges* normóxicos não pode ser explicada por alterações dessas variáveis.

Excluídas as variáveis atrás referidas, torna-se provável, que uma maior descida do Δ_{50-21} rSO₂ cerebral seja devida a uma diminuição da entrega de oxigénio aos tecidos. O valor superior da rSO₂ cerebral para uma FiO₂ de 50% não traduz necessariamente um aumento da oxigenação dos tecidos, mas pode dever-se, sim, ao elevado valor de pressão parcial de oxigénio por uma maior quantidade do gás dissolvido no sangue arterial. A redução da FiO₂ para 21% deveria produzir a mesma percentagem de redução da rSO₂ cerebral para cada *challenge*, pois o *challenge* normóxico apenas diminuiria a parte “contaminante” de oxigénio que seria responsável pelo valor sobrestimado da rSO₂ cerebral. Contudo, o facto de esta redução ser cada vez maior sugere que apesar do valor da rSO₂ cerebral se manter constante para uma FiO₂ de 50%, tal valor deve-se ao fator “contaminante” de uma fração elevada de oxigénio inspirado e não à oxigenação dos tecidos em si. Assim, poder-se-á concluir que a realização de *challenges* normóxicos permite avaliar a oxigenação cerebral de um modo mais fidedigno do que a simples medição da rSO₂ com os níveis habitualmente elevados de FiO₂ utilizados durante a anestesia. Mais ainda, pode permitir uma avaliação da diminuição da capacidade de entrega de oxigénio aos tecidos de um modo mais fiável e rigorosa que a medição da Hb.

Relativamente aos dados obtidos através da gasimetria, o facto de não se terem alterado, ainda que se tenha verificado uma redução progressivamente maior da rSO₂ cerebral sugere que a monitorização da oxigenação cerebral poderá detetar mais precocemente e de uma forma não invasiva alterações ao nível da perfusão tecidular.

V. Conclusão

Tanto quanto é do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo em que se aplicam *challenges* através da redução da FiO_2 para avaliar o estado de perfusão dos tecidos, mais concretamente do cérebro.

Os resultados do presente estudo sugerem que a aplicação de *challenges* normóxicos poderá fornecer informação clínica útil e adicional em cirurgias com perdas sanguíneas expectáveis, uma vez que desta forma se elimina o fator “contaminante” fornecido pela FiO_2 de aproximadamente de 50% associada à anestesia cirúrgica e intubação traqueal. Tal foi sugerido pelo facto da rSO_2 cerebral a 50% ao longo da cirurgia ter permanecido inalterada, enquanto a percentagem de redução rSO_2 cerebral ser cada vez maior à medida que os *challenges*, com a redução da FiO_2 para 21%, foram aplicados. Apesar do número reduzido de doentes parece legítimo concluir que os *challenges* normóxicos podem permitir detetar uma progressiva redução da oxigenação regional cerebral que de outra forma poderia passar despercebida. Esta redução da oxigenação apenas se verificou na oxigenação cerebral, não tendo ocorrido na oxigenação dos tecidos da eminência tenar nem na saturação periférica de oxigénio.

Este estudo permite também concluir que é viável executar *challenges* normóxicos durante este tipo de cirurgia, ou seja, reduzir temporariamente a FiO_2 a 21% sem que daí resultem descidas clinicamente preocupantes da SpO_2 ou da oxigenação cerebral. Contudo, pode ser que tal não ocorresse caso as perdas sanguíneas fossem maiores, algo que só estudos posteriores poderão avaliar.

A monitorização por NIRS ainda não pode ser utilizada como alternativa para a monitorização de perdas sanguíneas devido à falta de estudos que suportem a sua aplicabilidade clínica e de normas e algoritmos para a sua utilização. Porém este estudo demonstra que a aplicação de *challenges* normóxicos, através da NIRS poderá ser reproduzível na avaliação das consequências hemorrágicas e um complemento da medição da Hb. Na realidade, a medição não-invasiva da oxigenação tecidual, nomeadamente ao nível dos órgãos nobres, poderá oferecer vantagens face ao standard atual que centra a avaliação das perdas hemorrágicas e a decisão de transfusão na medição da Hb.

Mais estudos serão necessários para avaliar a reprodutibilidade desta técnica e para que sejam incluídos mais doentes na amostra estudada, os critérios de inclusão do estudo deverão abranger também doentes submetidos a outras cirurgias com elevada

probabilidade de perdas sanguíneas que não só a prótese da anca. Também deverá explorada a possibilidade de não ser necessária uma diminuição da FiO_2 para 21%, dada que uma descida menor da FiO_2 poderia fazer com esta técnica pudesse ser aplicada em doentes com menor reserva e reduzir os critérios de exclusão do estudo.

VI. Anexos

- › Consentimento Informado
- › Informação ao Paciente

VII. Agradecimentos

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, a todos os doentes por terem aceitado participar no estudo, sem os quais nada disto teria sido possível.

Gostaria de agradecer a toda à equipa do bloco operatório de Ortopedia, em especial Dra. Manuela Araújo e à Dra. Joana Teixeira pela colaboração essencial neste projeto; Ao Centro Hospitalar do Porto pela disponibilização de equipamento e instalações assim como à CovidienTM pela disponibilização dos sensores.

Gostaria de agradecer também à Dra. Catarina Nunes pela orientação na análise estatística.

Embora não diretamente relacionadas com o desfecho deste projeto, mas por me terem dado a calma e força nos meus momentos de maior fraqueza e insegurança, gostaria de agradecer aos meus familiares e amigos, em particular à minha amiga e colega Luísa Ferreira, por ter sido quem mais me acompanhou de perto ao longo deste ano, à minha amiga Lisa Krügel que apesar de estar a 2126 km de distância esteve sempre do meu lado e à minha querida Mãe pelo seu papel preponderante em todas as fases da minha vida.

Por fim e não menos importante, gostaria de agradecer ao Dr. Pedro Amorim que mais que um tutor de tese, foi um mentor ao longo deste percurso, sendo uma fonte de inspiração por toda sabedoria e experiência transmitida.

VIII. Referências Bibliográficas

1. Ghosh A, Elwell C, Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. *Anesthesia and analgesia*. 2012;115(6):1373-83.
2. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *British journal of anaesthesia*. 2009;103 Suppl 1:i3-13.
3. Torella F, Haynes SL, McCollum CN. Cerebral and peripheral oxygen saturation during red cell transfusion. *The Journal of surgical research*. 2003;110(1):217-21.
4. Torella F, McCollum CN. Regional haemoglobin oxygen saturation during surgical haemorrhage. *Minerva medica*. 2004;95(5):461-7.
5. Vretzakis G, Georgopoulou S, Stamoulis K, Tassoudis V, Mikroulis D, Giannoukas A, et al. Monitoring of brain oxygen saturation (INVOS) in a protocol to direct blood transfusions during cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:145.
6. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet*. 2013;381(9880):1845-54.
7. Rice MJ, Gravenstein N, Morey TE. Noninvasive hemoglobin monitoring: how accurate is enough? *Anesthesia and analgesia*. 2013;117(4):902-7.
8. Smith M. Shedding light on the adult brain: a review of the clinical applications of near-infrared spectroscopy. *Philosophical transactions Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*. 2011;369(1955):4452-69.
9. Laranjeira H, Coimbra C, Fernandes N, Pinho R, Anjos R, Mesquita E, et al. [Postoperative recovery of blood in patients undergoing total knee or hip arthroplasty]. *Acta medica portuguesa*. 2013;26(5):511-6.
10. So-Osman C, Nelissen RG, Koopman-van Gemert AW, Kluyver E, Poll RG, Onstenk R, et al. Patient blood management in elective total hip- and knee-replacement surgery (Part 1): a randomized controlled trial on erythropoietin and blood salvage as transfusion alternatives using a restrictive transfusion policy in erythropoietin-eligible patients. *Anesthesiology*. 2014;120(4):839-51.
11. Boas DA, Franceschini MA. Haemoglobin oxygen saturation as a biomarker: the problem and a solution. *Philosophical transactions Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*. 2011;369(1955):4407-24.
12. Bickler PE, Feiner JR, Rollins MD. Factors affecting the performance of 5 cerebral oximeters during hypoxia in healthy volunteers. *Anesthesia and analgesia*. 2013;117(4):813-23.
13. Edmonds HL, Jr., Ganzel BL, Austin EH, 3rd. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2004;8(2):147-66.
14. Roberson RS, Bennett-Guerrero E. Impact of red blood cell transfusion on global and regional measures of oxygenation. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2012;79(1):66-74.
15. Nielsen HB. Systematic review of near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygenation during non-cardiac surgery. *Frontiers in physiology*. 2014;5:93.
16. Mirski MA, Frank SM, Kor DJ, Vincent JL, Holmes DR, Jr. Restrictive and liberal red cell transfusion strategies in adult patients: reconciling clinical data with best practice. *Critical care (London, England)*. 2015;19(1):202.
17. Han SH, Ham BM, Oh YS, Bahk JH, Ro YJ, Do SH, et al. The effect of acute normovolemic haemodilution on cerebral oxygenation. *International journal of clinical practice*. 2004;58(10):903-6.
18. Torella F, Haynes SL, McCollum CN. Cerebral and peripheral near-infrared spectroscopy: an alternative transfusion trigger? *Vox sanguinis*. 2002;83(3):254-7.
19. Tobias JD. Cerebral oximetry monitoring with near infrared spectroscopy detects alterations in oxygenation before pulse oximetry. *Journal of intensive care medicine*. 2008;23(6):384-8.

ANEXOS

CONSENTIMENTO INFORMADO

ESTUDO CLÍNICO: MONITORIZAÇÃO DA SATURAÇÃO CEREBRAL DE OXIGÉNIO (INVOS) NUM PROTOCOLO PARA PREVER A NECESSIDADE PERIOPERATÓRIA DE TRANSFUSÃO SANGUÍNEA EM DOENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA DE PRÓTESE TOTAL DA ANCA

Eu, abaixo-assinado, aceito participar no estudo acima mencionado. Fui informado/a que o estudo se destina a avaliar se a realização de medições seriadas da oxigenação cerebral utilizando 21% de oxigénio resulta num método mais fiável para avaliar a descida de hemoglobina e eventual necessidade/indicação para transfundir sangue. Sei que a oxigenação do cérebro será avaliada através da colocação na testa de um emissor de luz infra-vermelha que se chama INVOS.

Tendo como referência o meu valor basal de saturação de oxigenação cerebral antes da anestesia, ou seja, respirando ar ambiente (Oxigénio a 21%), serão realizadas medições da saturação de oxigénio cerebral, pelo método supracitado, a cada 30 minutos e após cada unidade de glóbulos vermelhos, ou seja, após cada transfusão de sangue. Previamente a cada medição estarei durante cerca de 3 minutos a respirar uma percentagem de oxigénio de 21%, a mesma percentagem utilizada durante a medição do meu valor de referência. Tal procedimento será interrompido caso se verificar valores de saturação periférica de oxigénio inferiores a 92% ou se a oxigenação cerebral descer abaixo 17% do valor basal.

Tenho conhecimento, também, que durante estes procedimentos serão ainda avaliados os seguintes parâmetros: saturação de oxigénio periférica, saturação de oxigénio arterial, tensão final expiratória de dióxido de carbono (End Tidal CO₂), pressão arterial média, concentração de hemoglobina e balanço de fluidos, tudo isto por métodos que não causam qualquer desconforto.

Foram-me explicados os procedimentos e as suas implicações e garantido que todos os dados relativos à identificação dos participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por esse facto.

Compreendi a informação que me foi dada, tendo oportunidade de fazer perguntas e as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado e autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, uma vez garantido o anonimato.

Nome do participante no estudo: _____

Assinatura _____ Data: _____

Nome do médico responsável: _____

Assinatura _____ Data: _____

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

ESTUDO CLÍNICO: MONITORIZAÇÃO DA SATURAÇÃO CEREBRAL DE OXIGÉNIO (INVOs) NUM PROTOCOLO PARA PREVER A NECESSIDADE PERIOPERATÓRIA DE TRANSFUSÃO SANGUÍNEA EM DOENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA DE PRÓTESE TOTAL DA ANCA

INTRODUÇÃO E RESUMO DO ESTUDO:

A cirurgia de prótese total da anca a que vai ser submetido, implica por vezes a necessidade de proceder à transfusão de glóbulos rubros (sangue). A transfusão de sangue tem por objetivo fazer chegar oxigénio em quantidade adequada aos diversos órgãos, nomeadamente aos órgãos mais importantes como é o cérebro.

O oxigénio chega aos diferentes órgãos através do sangue, sendo a maior parte transportado ligado a uma proteína chamada hemoglobina e a restante parte, uma mínima percentagem, encontra-se dissolvida no sangue. É através da determinação do valor desta proteína, que se toma a decisão de realizar ou não a transfusão sanguínea. Com o fim, então, de medir o valor da hemoglobina é a necessária a realização de análises sanguíneas ao longo da cirurgia.

Durante a cirurgia também é continuamente medida a saturação de oxigénio da hemoglobina do sangue periférico através de um oxímetro de pulso (ver **figura 1**); todavia esta monitorização apenas mostra que a hemoglobina está adequadamente saturada de oxigénio e não fornece informação sobre se a quantidade de hemoglobina é de facto adequada.



Figura 1: Oxímetro de Pulso

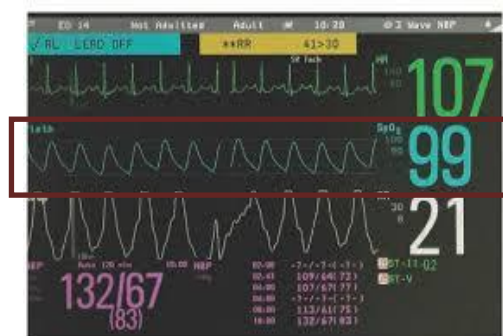


Figura 2: Monitor com registo da informação obtida pelo oxímetro de pulso (Saturação Periférica de Oxigénio - SpO2)

A avaliação da oxigenação de um órgão importante como o cérebro permitirá avaliar se o oxigénio está a ser transportado eficazmente aos vários órgãos. Caso tal não ocorra será necessário efetuar a transfusão sanguínea.

Tendo como finalidade a medição contínua do oxigénio cerebral, existe uma nova tecnologia que o permite fazer de uma forma não-invasiva através da colocação de um simples sensor na testa. Esta técnica tem como nome “*Near Infra-Red Spectroscopy*” (NIRS) e é assim chamada porque utiliza a emissão de um feixe de luz com comprimento de onda próximo do infra-vermelho. Têm sido realizados vários estudos para avaliar as suas diferentes aplicações, nomeadamente a monitorização de perdas sanguíneas e necessidade transfusional. A figura (**figura 2**) seguinte mostra o monitor que utilizamos neste hospital e os respetivos sensores, cuja marca é INVOS®.



Figura 3: Monitor INVOS®.

Quando se utiliza este monitor em doentes que vão ser operados sob anestesia geral, começa-se por colocar o sensor na testa enquanto o doente está ainda acordado e a respirar ar ambiente (que contém 21% de oxigénio) de modo a obter um valor de referencia basal para a oxigenação cerebral. Sabe-se que uma redução da oxigenação cerebral superior a 20% deste valor é considerado como uma insuficiência de oxigenação cerebral, isto é, não está a chegar oxigénio suficiente ao cérebro, como acontece quando há perdas sanguíneas.

Durante a anestesia geral utiliza-se um ventilador mecânico para assegurar a respiração, e por regra administra-se oxigénio numa concentração superior a 21%. Sabe-se que quando o doente respira uma mistura de gases enriquecida em oxigénio, as leituras realizadas pelo monitor INVOS fornecem um valor de saturação de oxigénio cerebral mais elevado, o qual parece ser devido à maior quantidade de oxigénio diluída no sangue (reduzida fração de oxigénio referida anteriormente) e não necessariamente ao oxigénio cerebral propriamente dito. Isto pode fazer com que a utilização do monitor INVOS® para avaliar da necessidade de transfundir sangue possa ser prejudicada pelo facto de o doente estar a respirar mais oxigénio do que no momento em que se obteve a medição inicial de referencia. Assim pode acontecer que fique mascarada uma descida do oxigénio cerebral que na realidade pudesse ser superior a 20% mas que o INVOS não reconhecesse como tal devido ao facto de o doente estar a respirar uma mistura com mais de 21% de oxigénio.

No presente estudo pretendemos fazer apenas uma observação baseada na utilização do monitor INVOS®. Quer isto dizer que os doentes serão tratados exatamente como é habitual e a decisão de transfundir ou não sangue será efetuada pelos médicos anestesista e ortopedista através da observação clínica e da realização das análises ao sangue para medir os níveis de hemoglobina. O que o nosso estudo terá de diferente será que em todos os doentes será colocado na testa um sensor INVOS® para a medição contínua do oxigénio cerebral e que a cada 30 minutos se irá regular o ventilador de modo a administrar os mesmos 21% de oxigénio com os quais se obteve o valor basal antes da anestesia. Este procedimento terá a duração de 3 minutos e será interrompido caso se verifiquem valores de saturação periférica de oxigénio inferiores a 92% ou uma redução da oxigenação cerebral 17% abaixo do valor basal.

Ao longo da cirurgia serão registados os valores de hemoglobina das análises que o anestesista entenda realizar e será anotada a hora de início e fim de cada unidade de sangue que seja eventualmente administrada. Serão realizadas avaliações com 21% de oxigénio após cada eventual transfusão de sangue. No final, e para cada caso, será analisada a evolução da oxigenação cerebral medida pelo INVOS com 21% de oxigénio e a sua relação com a evolução dos valores da hemoglobina e com a realização de transfusões de sangue.

OBJETIVO PRINCIPAL DO ESTUDO:

Avaliar se a realização de medições seriadas da oxigenação cerebral utilizando 21% de oxigénio resulta num método mais fiável para avaliar a descida de hemoglobina e eventual necessidade/indicação para transfundir sangue.

PARTICIPANTES NO ESTUDO E CONFIDENCIALIDADE:

Pediremos a participação neste estudo a 30 doentes que irão ser submetidos a cirurgia de prótese total da anca. Não serão incluídos doentes com doença respiratória, doença do sistema nervoso central, doença aterosclerótica sintomática, cardiopatia isquémica ou história de acidente vascular cerebral e doentes com uma classificação anestésica ASA superior a 3. O anonimato dos participantes e a confidencialidade dos dados é garantida; cada participante terá um número de código e não usaremos nunca em nenhum ficheiro o seu nome ou o número de processo clínico.

RISCOS E COMPLICAÇÃO RESULTANTES DA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO:

Todos os tratamentos utilizados seguem a prática habitual no CHP. O presente estudo é observacional na medida em que não são feitas quaisquer decisões terapêuticas nem aplicadas medidas em função do estudo. O aspecto inovador do estudo, e que é o que se pretende estudar, é a medição do oxigénio cerebral durante a cirurgia com o doente a respirar 21% de oxigénio. Essa

quantidade de oxigénio poderá revelar-se insuficiente havendo necessidade de a aumentar. Se tal ocorrer a monitorização contínua da oxigenação do sangue periférico e do cérebro permitirá de imediato aumentar a quantidade de oxigénio administrada o que corrigiria a situação em cerca de um minuto. Se a saturação periférica de oxigénio descer abaixo de 92% e/ou a saturação regional de oxigénio cerebral descer abaixo de 17% do valor basal o estudo é interrompido e administra-se O₂ a 50% e normo-ventilação. A contínua medição do oxigénio cerebral e no sangue periférico garante que serão evitadas descidas nos seus valores para além do que é razoável.

AGRADECIMENTOS:

Agradecemos a sua participação no estudo. Ficamos ao dispor para qualquer esclarecimento futuro. Poderá contactar-nos para o Serviço de Anestesia pelo telefone 22 207 75 49.

A investigadora: Joana Tavares

Investigador Responsável: Pedro Amorim